Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner

Quantitative Bestimmungen kleiner Atropinmengen auf biologischem Wege.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ching-Whai Wang
aus Mukden (China)

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
1931

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

Dekan: Prof. Dr. Haffner
Referent: Priv.-Doz. Dr. Pulewka

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der Fortschritt der pharmakologischen Forschung hängt zu einem wesentlichen Teil ab von der Auffindung geeigneter Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung kleinster Mengen biologisch wirksamer Substanzen. Seit langem hat man sich bemüht, eine möglichst empfindliche und zu quantitativen Untersuchungen möglichst scharfe Bestimmungsmethode für Atropin und Atropin-ähnliche Stoffe zu schaffen. Im folgenden soll dem Bericht über eigene Versuche eine kurze Übersicht über die wichtigsten bisher gebräuchlichen Verfahren vorangeschickt werden.

Die chemischen Methoden.

Das reine Alkaloid kann durch die empfindliche Probe von Vitali[1]) nachgewiesen werden (Bongers[2]), Wieschowski[3]), Cloetta[4]) u. a.). Auf dem Wege der Grenzwertbestimmung hat man diese Verfahren auch zu quantitativen Untersuchungen benutzt. Die Genauigkeit ist jedoch unbefriedigend, da der Grenzwert nicht scharf genung bestimmt werden kann. So gibt z. B. Cloetta 0,01 mg Atropin sulfur. als gerade erkennbare, 0,005 mg als nicht mehr nachweisbare Menge an. Nach Bongers ist 0,001 mg die gerade bestimmbare Dosis. Ein Nachteil der chemischen Methoden liegt ferner darin, daß sie eine zeitraubende Reindarstellung des Alkaloides aus dem Untersuchungsmaterial (z. B. Körperflüssigkeiten, Ausscheidungen, Organe, Pflanzenteile etc.) erfordern, wobei auch erhebliche Verluste auftreten können.

Die pharmakologischen Methoden.

Die pharmakologischen Methoden benützen zum Nachweis des Alkaloides seine Wirkung auf das lebende Objekt. Viele von ihnen übertreffen an Empfindlichkeit und Genauigkeit das chemische Verfahren und haben meist noch den Vorzug, durch Verunreinigungen weniger gestört zu werden. Man kann hier unterscheiden:

1. Bestimmungen am ausgeschnittenen Organ.
2. Bestimmungen am ganzen Tier nach einem operativen Eingriff.
3. Bestimmungen am unversehrten Tier.

1. Bestimmungen am ausgeschnittenen Organ.

Die Methode am ausgeschnittenen Froschherzen, die den Antagonismus von Muskarin bzw. Acetylcholin gegen Atropin benutzt, ist zuerst von Führer[5]), später von Reid Hunt[6]), Kirste[7]), Rost[8]), Rothlin[9]) Fernandez[10]) u. a. benutzt worden. Fernandez hat unter ihnen nach der Literatur die besten Erfolge erzielt. Er fand als kleinste nachweisbare Dosis je nach der (sehr wechselnden) Empfindlichkeit der Froschherzen sehr verschiedene Werte. Die Genauigkeit, mit der sich verschiedene Dosen am gleichen Herzen unterscheiden lassen, ergibt sich aus folgenden Beispielen: 0,000025 mg wirken in der halben Zeit wie 0,00001 mg, in einem anderen Falle ließen sich durch das gleiche Kriterium Dosen von 0,0000025 und 0,00001 von einander unterscheiden.

Zahlreiche Autoren (Magnus[11]), Le Heux[12]), Liljiestrand[13]), Storm van Leeuwen[14]), Rothlin[15]), Bremer[16]), Jendrassik und Will[17] u. a.) haben an dem nach Magnus isolierten Säugetierdarm quantitative Atropinbestimmungen vorgenommen. Rothlin findet bei seinen vergleichenden Untersuchungen über verschiedene biologische Atropinbestimmungsmethoden die Darmmethode zu quantitativen Untersuchungen nicht geeignet, da man Dosenunterschiede von 100 % nicht einmal mit Sicherheit unterscheiden könne. Ueber bessere Erfolge berichten Jendrassik und Will mit der von ihnen angegebenen Modifikation, doch fügen sie hinzu, daß sie in den Spätwintermonaten völlig abweichende Werte erhielten, die eine Unterscheidung von Atropin und den sonst doppelt so stark wirksamen l-Hyoscyamin nicht mehr gestatteten.

Gelegentlich ist der isolierte Uterus als Testobjekt für Atropin versucht worden, jedoch ohne besonderen Vorteil (Rothlin[18]).

Die Methode von Nolle[19]) benutzt den Antagonismus von Atropin und Acetylcholin am Froschmuskel. Die Genauigkeit dieser Methode ist nicht ersichtlich. Als physiologische Einheit wird die große Dosis von 7,5 mg Atropinsulfat benützt.

Auch die Bestimmungsmethode für Atropin am ausgeschnittenen Froschauge kann nach Führer[20]) mit anderen Methoden nicht konkurrieren.

2. Bestimmungen am ganzen Tier nach einem operativen Eingriff.

Die Methode am Speichelfistelhund verlangt nach Cushny[21]) verhältnismäßig große Atropinmengen (ca. ¼ mg Atropinsulfat). Auch wegen ihrer Umständlichkeit und Kostspieligkeit wird sie zu quantitativen Bestimmungen kaum verwendet.

Im Jahre 1924 empfahl Rothlin, nachdem er zahlreiche andere Methoden durchgeprüft hatte, als das Beste ein schon von anderen Auto-

ren (Fleischmann[22]), Metzner[23]), Hug[24]), Schinz[25]), Kühl[26]) benutztes Verfahren, das den hemmenden Einfluß des Atropins auf die blutdrucksenkende Wirkung der elektrischen Reizung des freigelegten Nervus vagus zur Grundlage hat und glaubt, „annehmen zu dürfen, daß mit dieser Methode kleinere Dosenunterschiede als 100% bei genauem Arbeiten und richtiger Wahl der Kriterien für die Unterschiede gefunden werden können." Die von Rothlin geforderte Schärfe ist demnach verhältnismäßig gering.

Kühl hat die Freilegung und faradische Reizung des Nervus vagus durch die Injektion von Acetylcholin ersetzt, um die Fehlerquellen zu vermindern. Dieses Verfahren ist nur angewendet worden, um festzustellen, ob Atropin bzw. Skopolaminlösungen durch Einwirkungen wie Hitze, Alkali, Säure an Wirksamkeit einbüßen oder nicht.

3. Bestimmungen am unversehrten Tier.

Die Atropinbestimmung am Auge der unversehrten Katze bei lokaler Einträufelung der zu prüfenden Lösung (Metzner[23]), Joachimoglu[27]), Huber[28]), Heubner[29] u. a.) ist recht empfindlich. Die gerade noch nachweisbare Menge beträgt nach Huber 0,001 mg, nach Metzner 0,0005 mg, nach Joachimoglu 0,0002 mg Atropinsulfat. Heubner hat die Katzenpupille nach vorheriger Eichung auch zu quantitativen Bestimmungen benutzt. Die lange Dauer der Atropinwirkung am Katzenauge, die große individuelle Verschiedenheit in der Reaktion der Katzenaugen auf Atropin und die häufige starke Unruhe der Tiere machen diese Methode für feinere Untersuchungen ungeeignet. Die Fehler durch einen großen Vorrat von Versuchstieren herabzumindern, ist praktisch unmöglich.

Noch empfindlicher als das Katzenauge reagiert auf Atropin das Auge des Menschen. Metzner[23]) und Feddersen[30]) fanden als kleinste eben noch wirksame Dosis 0,00001 mg. Das Verfahren erfordert weitgehende Reinigung des Untersuchungsmaterials und ist aus begreiflichen Gründen für größere Versuchsreihen nicht verwendbar.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß es eine große Anzahl sehr empfindlicher biologischer Methoden zum Nachweis und zur Bestimmung von Atropin gibt. Ihr Anwendungsbereich ist begrenzt durch den Grad ihrer Empfindlichkeit und ihrer Genauigkeit bei quantitativen Bestimmungen und durch die Schnelligkeit und Leichtigkeit der Ausführung, daneben spielt auch die Billigkeit des Versuchsmaterials eine nicht zu unterschätzende Rolle. In den folgenden Versuchen wurde ein Verfahren angewendet, das sich durch Empfindlichkeit, Genauigkeit, Einfachheit und Billigkeit auszeichnet.

Versuche.

Nachdem Pulewka [31]) in der Pupille der weißen Maus ein geeignetes pharmakologisches Reagenz gefunden und an diesem Objekt eine Methode zum Nachweis und zur Bestimmung verschiedener Pharmaka ausgearbeitet hatte [32]), erhielt ich von Herrn Priv.-Dozent Dr. Pulewka die Aufgabe, seine Methode zur quantitativen Bestimmung kleinster Atropinmengen weiter auszubilden und praktisch anzuwenden: Es sollte die Ausscheidung des Atropins im Harn von kranken Menschen (Encephalitikern), die mit diesem Mittel behandelt wurden, quantitativ untersucht werden.

Die in einer bestimmten Flüssigkeitsmenge enthaltene Atropinmenge wird aus der durch sie bewirkten Vergrößerung des Pupillendurchmessers der Maus bestimmt. Zur Messung der Pupillengröße diente eine 4,5 mal vergrößernde Präparierlupe mit eingebautem Okularmikrometer. Die Pupillen wurden während der Messung mit einer 40-Watt-Mikroskopierlampe mit Mattscheibe im Abstand von 15 cm beleuchtet. Die zu prüfenden Flüssigkeiten wurden den Mäusen mit Hilfe einer 100teiligen, von mir geeichten 1 ccm Tuberkulinspritze entweder als 0,01 ccm große Tropfen auf das Auge gebracht, oder in gemessener Menge unter die Haut gespritzt. Zur Anwendung kam Atropinum-sulfuricum Merck. Die Mäuse wurden in der Regel mit Hafer, Brot, Milch und Wasser gefüttert und unter möglichst gleichen Bedingungen gehalten. Das Körpergewicht der Mäuse lag fast stets zwischen 16 g und 25 g.

Die normale Pupillengröße der weißen Maus.

Es wurden an drei aufeinander folgenden Tagen 17 unbehandelte Mäuse stündlich einmal auf ihre Pupillengröße geprüft. Danach lag die normale Pupillengröße in den weitaus meisten Fällen zwischen 0,2 und 0,35 mm. Im Laufe des Tages zeigten sich oft geringe Schwankungen von einer gewissen Regelmäßigkeit. Meist waren die Pupillen am Morgen und am Abend etwas größer als im Laufe des übrigen Tages, während die Pupillengröße in der Zwischenzeit meist konstant bleibt. An verschiedenen Tagen fand ich zu gleicher Tageszeit die Pupillengröße derselben Maus meist gleich. Ob die Mäuse in der Zeit zwischen den Messungen im Tageslicht oder im Dunklen gehalten wurden, war für die Pupillengröße ohne Belang. Ebensowenig beeinflußte mehrtägige Fütterung nur mit Hafer und Wasser oder nur mit Brot und Wasser die Pupillengröße. (Ob einseitige Kost über längere Zeit hin die Pupillengröße verändert, wurde noch nicht geprüft.) Da die Mäuse im hungrigen Zustande häufig unruhig sind, wodurch die Beobachtung stark erschwert werden kann, habe ich den Tieren auch während der Versuche Futter gereicht. Unruhige Mäuse, deren Pupillengröße schwer zu messen ist, wurden von den Versuchen ausgeschlossen, was jedoch nur selten der Fall war.

Die Wirkung verschiedener Atropinsulfatdosen auf die Pupillengröße.

Um aus der Wirkung unbekannter Lösungen auf den Atropingehalt schließen zu können, mußten die Mäuse zuvor mit bekannten Atropinsulfatlösungen „geeicht" werden. Die Mäuse wurden in Gruppen von 4—6 Tieren eingeteilt. Die Tiere jeder Gruppe wurden mit der gleichen Dosis Atropinsulfat behandelt. Die Pupillengrößen wurden vor der Atropingabe und danach alle 15 Minuten gemessen, solange, bis die Pupillenerweiterung ihren höchsten Grad überschritten hatte, was fast stets 50—80 Minuten nach der Behandlung der Fall war. Als Maß der Wirkung wurde in diesen Versuchen jeweils der Quotient aus dem größten nach der Atropingabe beobachteten Werte und dem Normalwert des Pupillendurchmessers gewählt (Wirkungsquotient). Jede Maus wurde im Laufe dieser Arbeit mehrmals — bis zu 11 Mal — verwendet. Zwischen je zwei Versuchen an der gleichen Maus lag eine Zeit von mindestens 4 Tagen. Wesentliche Änderungen in der Empfindlichkeit der Mäuse wurden während der Zeit dieser Untersuchungen nicht beobachtet.

Die Wirkung verschiedener Atropinsulfatlösungen nach Auftropfen auf das Auge. (i. A.)

Folgende Tabelle gibt über die Wirkung verschiedener Atropinsulfatdosen in physiologischer Kochsalzlösung auf das Auge getropft, Auskunft.

Tabelle I.

Dosis in mg	Zahl der Versuche	Wirkungsquotient		Mittelwert
		kleinster Wert	größter Wert	
3.10^{-6}	3	1,3	1,3	1,3
4	4	1,3	1,3	1,3
5	6	1,0	1,5	1,4
6	11	1,5	3,2	2,0
7	7	2,0	2,8	2,3
8	7	1,3	4,0	2,5
10	5	2,4	4,0	3,3
20	5	4,2	6,0	5,1

Wie man sieht, lassen sich bereits 0,000005 mg Atropin sulfur. deutlich an der Wirkung auf das Mäuseauge erkennen. Ferner zeigen sehr nahe beieinanderliegende Atropingaben noch deutliche Unterschiede in der Wirkungsgröße. Es sei bemerkt, daß Dosen unter 0,000005 mg Atropinsulfat sich bereits an einer verzögerten Lichtreaktion zu erkennen geben.

Die Wirkung verschiedener Atropinsulfatdosen nach subkutaner Injektion (s. c.).

Die Ergebnisse sind auf folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle II.

Dosis in mg pro 20 g Maus	Zahl der Vers.	Wirkungsquotient		Mittelwert
		kleinster Wert	größter Wert	
3.10^{-4}	10	1,0	1,2	1,1
6	10	1,3	1,7	1,5
7	8	1,6	2,2	1,8
9	20	1,8	2,6	2,1
10	10	2,0	2,8	2,3
11	10	2,2	4,0	2,6
14	12	2,7	4,0	3,2
15	10	3,0	4,6	3,7
16	15	2,6	5,2	4.4
20	12	4,3	6,0	4,8
25	12	4,0	6,5	5,2
30	12	4,2	6,4	5,4

Wie man sieht, ist dieses Verfahren weniger empfindlich, doch steht die Genauigkeit, mit der die verschiedenen Dosen verschieden stark wirken, den vorherigen i. A. Versuchen nicht nach.

Die Menge der jeder Maus injizierten Lösung lag zwischen 0,4 und 0,8 ccm. In Versuchen, die weiter unten beschrieben werden, wurde innerhalb dieser Grenzen das Flüssigkeitsvolumen für die Wirkung der Dosen ohne Einfluß gefunden.

Der Einfluß der Tageszeit auf die Pupillenwirkung von Atropinsulfat.

Es wurde wiederholt von uns beobachtet, daß die Pupillenwirkung des Atropins in den späteren Nachmittags- und Abendstunden etwas stärker war als zu den früheren Tageszeiten. Dieser Befund hängt offenbar mit der schon normalerweise beobachteten Neigung der Pupille, gegen Abend größer zu werden, zusammen. Um den Einfluß der Tageszeit bei unseren Versuchen zu umgehen, wurden die entscheidenden Messungen stets in der Zeit zwischen 10.30 h und 16.30 h ausgeführt.

Die Bestimmung von Atropin im menschlichen Harn.

Wiederholt ist die Ausscheidung des Atropins mit dem Harn nach Einnahme großer Atropingaben im Tierversuch quantitativ untersucht worden. Beim Menschen ist das Alkaloid bisher nur qualitativ im Harn nachgewiesen worden. Mit Hilfe der neuen empfindlichen, genauen und für größere Versuchsreihen geeigneten Methode an der Mäusepupille

konnte es nunmehr unternommen werden, die Ausscheidung von Atropin auch nach therapeutischer Anwendung quantitativ zu verfolgen.

Die Wirkung von menschlichem Harn auf die Mäusepupille vor und nach Zusatz bekannter Atropinsulfatmengen.

Viele der früheren Verfahren zur Bestimmung von Atropin erfordern vor der eigentlichen Bestimmung eine chemische Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials zur Reinigung und Anreicherung des Alkaloids. Für den chemischen Nachweis muß das Alkaloid sehr weitgehend gereinigt werden. Bei der Reinigung können beträchtliche Alkaloidmengen verloren gehen.

Um zu prüfen, ob Atropin im Harn ohne weitere Vorbereitung an der Mäusepupille quantitativ zu bestimmen ist, wurde untersucht, ob atropinfreier Harn die Pupillengröße beeinflußt und ferner, ob Harn auf Zusatz bekannter Atropinmengen genau so stark wirkt wie physiologische Kochsalzlösung von gleichem Atropingehalt. Es ergab sich, daß die atropinfreien Harne von 7 verschiedenen Personen bei subkutaner Einspritzung in Mengen bis zu 1 ccm völlig wirkungslos waren.

Für die Bestimmung der Wirkung von menschlichen Harnen, die von 7 Personen stammten und denen bekannte Atropinsulfatmengen zugesetzt waren, wurde von mir nur das Subkutanverfahren herangezogen. Die zwar empfindlichere Prüfung durch Auftropfen auf das Auge wurde in dieser Arbeit für die quantitative Untersuchung des Harnes nicht verwendet, da diese Bestimmung nur bei reinen Lösungen genauere Werte verspricht. Denn wie Dierks [33]) an der Katze fand, wird die mydriatische Wirkung pupillenwirksamer Alkaloide durch die Reaktion der Lösung beeinflußt. Wie weit derartige Einflüsse sich beim menschlichen Harn geltend machen, habe ich selbst nicht genauer geprüft. Jedenfalls war das Subkutanverfahren für unsere Zwecke empfindlich genug. In der folgenden Tabelle ist die Wirkung einer bestimmten Atropindosis in 7 menschlichen Harnen dargestellt.

Tabelle III.

Die Wirkung von 0,0016 mg Atropinsulfat im Harn bei subkutaner Injektion.

Harn Nr.	Zahl der Vers.	Wirkungsquotient		Mittelwert
		kleinster Wert	größter Wert	
1	5	4,0	5,0	4,3
2	5	3,0	4,8	4,1
3	5	3,3	4,6	4,0
4	5	4,0	4,8	4,4
5	6	3,6	4,7	4,2
6	3	3,5	5,6	4,5
7	7	3,4	5,2	4,5
			Durchschnittswert	4,3

Wie die Tabelle zeigt, schwankte der Wirkungs-Quotient nach Injektion von 0,0016 mg Atropinsulfat im Harn zwischen 3,0 und 5,6. Der Mittelwert ist gleich 4,3. Der Mittelwert des Wirkungsquotienten nach Injektion der gleichen Atropinsulfatdosis in physiologischer Kochsalzlösung beträgt nach Tabelle II 4,4. Die Abweichungen vom Mittelwert waren in den Versuchen mit Harn nicht größer als in den Versuchen mit reinen Lösungen. Demnach wirken gleiche Atropindosen nach Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und im Harn bei subkutaner Injektion praktisch gleich stark. Ob es Ausnahmen von dieser Regel gibt, wird weiter zu untersuchen sein. Jedenfalls war es nach den Ergebnissen dieser Versuche gerechtfertigt, die Atropinbestimmung im Harn ohne weitere chemische Reinigung vorzunehmen.

Der Einfluß der Flüssigkeitsmenge auf die Wirkung der Atropinsulfatlösungen bei subkutaner Injektion.

Um die für die Gehaltsbestimmung unbekannter Atropinlösungen wichtige Frage zu entscheiden, ob die Wirkung eingespritzter Lösungen auch von dem Grade ihrer Verdünnung beeinflußt wird, wurden mehrfach gleiche Atropinsulfatdosen in verschiedenen Mengen 0,9 %iger Kochsalzlösung bzw. Harn gelöst eingespritzt und die Pupillenwirkung gemessen. Das zeigt folgende Tabelle.

Tabelle IV.

Der Einfluß der Verdünnung auf die Wirkung subkutan injizierter Atropinsulfatlösung.

Lösungsmittel	Dosis in mg pro 20 g Maus	Volumen in ccm	Zahl der Vers.	Wirkungsquotient kleinst. Wert	Wirkungsquotient größt. Wert	Mittelwert
physiol. Kochsalzl.	20.10^{-4}	0,4	6	4,0	5,6	4,8
„	20	0,8	5	4,3	6,0	4,9
„	16	0,4	6	4,6	5,0	4,8
„	16	0,8	9	2,6	5,2	4,1
„	9	0,225	6	2,0	2,6	2,1
„	9	0,45	14	1,8	2,6	2,1
Harn	16	0,4	2	4,0	5,2	4,6
„	16	0,8	5	3,4	5,0	4,4

Demnach wurde die Wirkung einer bestimmten Atropindosis durch Verdünnung auf das doppelte Volumen bei subkutaner Injektion nicht beeinflußt. Damit ist selbstverständlich nicht gesagt, daß die Wirkung anderer Stoffe —insbesondere solcher mit schnellerer Resorption und kürzerer Wirkungsdauer — von dem Grad ihrer Verdünnung bzw. von den injizierten Flüssigkeitsmengen ebensowenig beeinflußt wird.

Der Einfluß des Alters auf die Wirkung atropinhaltigen Harns.

Da es nicht immer möglich ist, den Harn sofort nach der Entleerung zu untersuchen, war es von praktischer Wichtigkeit zu prüfen, ob sich die Wirksamkeit von Harn mit bekanntem Atropingehalt bei längerem Stehen ändert.

In zahlreichen Versuchen wirkte atropinhaltiger Menschenharn selbst nach 14 Tagen trotz Fäulnisgeruch ebenso stark wie im frischen Zustande.

Heffter[34]) fand, daß in atropinhaltigem 3 monatelang faulendem Kaninchenharn das Alkaloid zum größten Teil zersetzt war, Menschenharn dagegen, der nach Zusatz von Atropinsulfat der Fäulnis überlassen worden war, enthielt noch viel Atropin neben wenig Tropin.

Deutliche Vergiftungserscheinungen wurden bei den Mäusen in den bisher beschriebenen Versuchen weder nach Injektion von frischem noch von älterem Harn beobachtet. Wie weiter unten gezeigt werden wird, traten nach Injektion des Harnes eines Kranken gelegentlich stärkere Vergiftungserscheinungen auf.

Die Ausscheidung von eingenommenem Atropin im Harn von kranken Menschen.

Zu den im folgenden beschriebenen Versuchen wurde uns der Harn von 3 wegen postenzephalitischer Störungen mit Atropin behandelten Kranken (A. B. und C.) vom Sanatorium Sanitätsrat Dr. Roemer in Hirsau freundlichst zur Verfügung gestellt. Die Kranken erhielten dreimal täglich bestimmte Atropinsulfatdosen per os. Wie aus den unten angeführten Tabellen hervorgeht, wurde die Tagesdosis nach und nach gesteigert. Es wurde stets der während 24 Stunden gelassene Harn jedes der 3 Kranken um 8 Uhr morgens gesammelt und gemessen. Aus dem Mittelwert der Pupillenwirkung von 0,3—0,8 ccm Harn, die teils unverdünnt, bei hohem Atropingehalt bis zu dreimal verdünnt je einer Gruppe von 3—11 Mäusen subkutan injiziert wurden, konnte durch Vergleich mit der vorher aufgestellten Dosenwirkungskurve der Atropingehalt der injizierten Harnmenge und unter Berücksichtigung der gesamten Tagesmenge, die täglich ausgeschiedene Atropinmenge ermittelt werden.

Die Harne von A und B reagierten stets schwach sauer, der Harn von C meist alkalisch.

Die folgenden Tabellen geben darüber Aufschluß, wieviel von der am Tag verabreichten Atropinmenge im Harn des gleichen Tages wiedergefunden wurde.

Tabelle V.

Die Ausscheidung von eingenommenem Atropinsulfat im Harn von Patienten A.

Harn Nr.	Datum	Tagesdosis Atropinsulfat in mg	Harnmenge pro Tag in ccm	Zahl der Versuche	Ausscheidung in mg	Ausscheidung in %
1	30. XI.	3,5	1600	3	1,28	36,5
2	1. XII.	4,0	1600	3	1,56	39,0
3	2. XII.	4,5	1400	7	1,65	36,6
4	3. XII.	5,0	2000	5	1,66	33,2
5	4. XII.	4,5	1850	3	1,83	33,6
6	5. XII.	6,0	1550	5	1,95	32,5
7	6. XII.	6,5	1580	5	1,76	27,5
8	7. XII.	7,0	2200	6	1,94	27,7
9	8. XII.	7,5	1900	5	2,00	26,6
10	9. XII.	8,0	1750	5	2,76	34,5
11	10. XII.	8,5	1950	5	2,30	27,1
12	11. XII.	9,0	2000	3	2,16	35,1
13	12. XII.	9,5	1850	6	2,65	27,3
14	13. XII.	10,0	2200	5	2,47	24,7
15	14. XII.	10,5	1950	5	2,64	25,2
16	15. XII.	11,0	1800	11	3,61	32,7
17	16. XII.	11,5	1750	6	4,06	35,3
18	17. XII.	4,0	2300	5	1,84	46,0
19	18. XII.	0,0	700	6	0,0	0,0
20	19. XII.	0,0	800	5	0,0	0,0
					durchschnittliche Ausscheidung	32,2

Wie die Tabelle zeigt, wird, wenn man die täglich ausgeschiedene Menge auf die am gleichen Tage eingenommene Dosis Atropinsulfat bezieht, durchschnittlich 32,2 % der letzteren ausgeschieden. Am 19. XII., an welchem kein Atropin verabreicht wurde, ließ sich durch das subkutane Verfahren überhaupt kein Atropin mehr nachweisen.

Tabelle VI.

Die Ausscheidung von eingenommenem Atropinsulfat im Harn von Patienten B.

Harn Nr.	Datum	Tagesdosis Atropinsulfat in mg	Harnmenge pro Tag in ccm	Zahl der Versuche	Ausscheidung in mg	Ausscheidung in %
1	2. XII.	3,5	1580	3	1,26	36,0
2	3. XII.	4,0	1100	6	0,97	24,2
3	4. XII.	4,5	1100	5	1,04	23,1
4	5. XII.	5,0	1800	3	1,44	28,8
5	6. XII.	5,5	800	5	1,38	25,1
6	7. XII.	6,0	1150	5	1,87	31,2
7	8. XII.	6,0	1200	5	2,10	35,0
8	9. XII.	6,5	1100	5	2,02	31,1
9	10. XII.	6,5	1100	5	2,15	33,1
10	11. XII.	7,0	1200	6	1,68	24,0
11	12. XII.	7,0	1200	6	1,82	26,0
12	13. XII.	7,5	1100	11	2,26	29,2
13	14. XII.	7,5	1100	11	2,15	28,7
					durchschnittliche Ausscheidung	28,8

Wie diese Tabelle zeigt, wurden von B. durchschnittlich 28,8 % der eingenommenen Dosis ausgeschieden.

Tabelle VII.

Die Ausscheidung von eingenommenem Atropinsulfat im Harn von Patient C.

Harn Nr	Datum	Tagesdosis Atropinsulfat in mg	Harnmenge pro Tag in ccm	Zahl der Versuche	Ausscheidung in mg	Ausscheidung in %
1	29. XI.	1,0	900	3	Vergift.ersch. (Bauchlage Zuckg.)	
2	30. XI.	1,5	500	3	0,42	28,0
3	1. XII.	2,0	700	3	0,56	28,0
4	2. XII.	2,5	600	6	0,84	33,6
5	3. XII.	3,0	450	6	0,82	27,5
6	4. XII.	3,5	850	5	Vergiftungsersch. (Zuckung)	
7	5. XII.	4,0	750	5	0,94	23,5
8	6. XII.	4,5	750	5	1,22	27,1
9	7. XII.	5,0	400	3	Vergift.ersch. (Bauchlage Zuckg.)	
10	8. XII.	5,0	300	3	Vergift.ersch. (Bauchlage Zuckg.)	
11	9. XII.	5,5	600	3	Vergiftungsersch. (Tetanus)	
12	10. XII.	5,5	450	3	1,10	20,0
13	11. XII.	6,0	600	3	1,35	22,5
14	12. XII.	6,0	600	3	1,80	30,0
15	13. XII.	6,5	450	3	1,98	30,4
16	14. XII.	6,5	800	11	1,79	27,6
17	15. XII.	7,0	500	15	1,63	23,0

durchschnittliche Ausscheidung 26,7

Der Harn dieses Kranken reagierte fast immer mehr oder weniger alkalisch, war meist mehr oder weniger stark getrübt und übelriechend. Obwohl zu erwarten war, daß dieser Harn größere Mengen toxischer Stoffe enthielt als die übrigen Harne, wurde trotzdem geprüft, ob sich der Atropingehalt in derselben Weise ermitteln ließ wie sonst. In der Tat erzeugten unter 17 Harnen bei subkutaner Injektion 5 so starke Giftwirkungen an den Mäusen (Bauchlage, Zuckungen und in einem Fall Krämpfe), daß von einer Messung der Pupillengröße Abstand genommen wurde. In den übrigen Fällen schienen die Extremitäten der behandelten Mäuse etwas kühler als normalerweise zu sein, deutliche Vergiftungserscheinungen wurden jedoch nicht beobachtet. Die durch die Pupillenwirkung ermittelten Werte für den Atropingehalt dieser Harne wichen auch nicht merklich von den bei den anderen Kranken ab. Die durchschnittliche Ausscheidung entsprach 26,7 % der eingenommenen Tagesdosis. Eine Beeinflussung der Pupillengröße durch abnorme Harnbestandteile ist zwar in diesem Falle nicht ganz ausgeschlossen, aber sehr wenig wahrscheinlich.

Am Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. Pulewka für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Unterstützung während der Versuche meinen besten Dank auszusprechen.

Zusammenfassung.

In zahlreichen Versuchen wurde die Pupillenwirkung verschiedener Atropinsulfatdosen, die in physiologischer Kochsalzlösung oder im menschlichen Harn gelöst worden waren, an der weißen Maus bei direkter Anwendung auf das Auge und bei subkutaner Injektion gemessen.

Dabei bestätigten sich die Vorteile des Verfahrens von P u l e w k a, das die Pupillenwirkung an der Maus zur quantitativen Bestimmung kleine Atropinmengen benutzt.

Mit Hilfe dieser Methode konnte bei 3 an postencephalitischen Störungen leidenden Kranken, die mit Atropin behandelt wurden, die Ausscheidung des Alkaloids im Harn fortlaufend quantitativ verfolgt werden.

Literaturverzeichnis.

1. Vitalische Reaktion: Ref. Chem. Zentralbl. LXII. Bd. 1, S. 667, 1891.
2. Bongers: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 35, S. 417, 1895.
3. Wiechowski: Arch. f.exper. Pathol. Bd. 46, S. 155, 1901.
4. Cloetta: Arch. f. exper. Pathol. Suppl. Bd. S. 119, 1908.
5. Führer: Berliner klin. Wochenschrift. S. 137, 1911.
6. Reid-Hunt: Journ. of Pharm. and exper. Ther. Bd. 7, S. 301, 1915.
7. Kirste: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 89, S. 106, 1921.
8. Rost: Ebenda, Bd. 97, S. 387, 1923.
9. Rothlin: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 613, 1924.
10. Fernandez: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 127, S. 197, 1928.
11. Magnus: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 1, 1905.
12. Le Heux: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173, S. 8, 1919; Bd. 179, S. 177, 1920.
13. Liljiestrand: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 175, S. 111, 1919.
14. Storm van Loeeuwen: Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 7, S. 1003, 1922.
15. Rothlin: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 614, 1924.
16. Bremer: Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 149, S. 340, 1925.
17. Jendrassik und Will: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 153, S. 94, 1930.
18. Rothlin: Schweiz. medizin. Wochenschr. Nr. 48, S. 1003, 1924.
19. Nolle: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 143, S. 184, 1929.
20. Führer: Abderhaldens Handb. d. biolog. Arbeitsmethoden, Abt. IV, Teil 7, S. 583, 1923.
21. Cushny: Journ. of Physiol. Bd. 30, S. 176, 1904.
22. Fleischmann: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 62, S. 518, 1910.
23. Metzner: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 68, S. 110, 1912.
24. Hug: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 69, S. 30, 1912.
25. Schinz: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 81, S. 193, 1917.
26. Kühl: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 109, S. 295, 1925.
27. Joachimoglu: Berliner klin. Wochenschr. Nr. 35, 1915.
28. Huber: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 94, S. 331, 1922.
29. Heubner: Klin. Wochenschr., S. 1571, 1926.
30. Feddersen: Diss. Berlin, S. 37, 1884.
31. Pulewka: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 123, S. 264, 1927.
32. Pulewka: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 157, S. 129, 1930 (Verhandl. d. Deutschen Pharmakol. Ges. X S. 129, 1930).
33. Dierks: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 113,S. 217, 1926.
34. Heffter: Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 36, 1912.

Lebenslauf.

Ich, Ching Whai Wang, bin am 28. XI. 1906 in Mukden (China) geboren und habe von 1911—1917 die Volksschule, von 1917—1923 das Gymnasium und von 1923—1927 die chinesische National-Universität in Peking besucht.

Von 1927—1928 habe ich in Berlin die deutsche Sprache gelernt, von 1928—1930 die Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen besucht und von 1930 bis jetzt im pharmakologischen Institut bei Herrn Privatdozent Dr. P u l e w k a gearbeitet.